

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

169

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madeleine KIEGER-PARENT

Née à Paris, le 14 novembre 1903

Anc. externe des Hôpitaux

Licenciée ès sciences

COMPLICATIONS NERVEUSES

AU COURS DES

LEUCÉMIES AIGÜES

Président: M. BEZANÇON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madeleine KIEGER-PARENT

Née à Paris, le 14 novembre 1903

Anc. externe des Hôpitaux

Licenciée ès sciences

COMPLICATIONS NERVEUSES

AU COURS DES

LEUCÉMIES AIGÜES

Président : M. BEZANÇON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCCQ . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT . . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHT. . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophthalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER. . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI . . . Clinique médicale.
CHIRAY . . . Clinique médicale.
DEBRÉ . . . Clinique médicale.
DUVOIR . . . Clinique médicale.
FIESSINGER. Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique méd.
BASSET . . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MATHIEU . . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . . Clinique chirurgicale.
LE LORIER . . Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
METZGER . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE, professeur sans	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
chaire		l'adulte pour les accidentés du travail, les
FREY.		mutilés de guerre et les infirmes adultes.
CHAILLEY-BERT.		Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD		Education physique.
WEILL-HALLÉ.		Radiologie clinique
		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE TOUJOURS VIVANTE
DE MES PARENTS

Cette thèse est dédiée, en témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A MON MARI, A MON FILS BERNARD

A MES PARENTS. A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

*Qui nous a fait l'honneur de
présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. HUTINEL

*Qui a bien voulu nous donner
le sujet de cette thèse et nous
aider de ses conseils.*

A MM. LES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ
DE PARIS

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS.

Stage.

1924. M. LE PROFESSEUR BROCA (*in memoriam*).

— M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).

1925. M. LE DOCTEUR LOUIS RAMON

Externat.

1925. M. LE PROFESSEUR LARDENNOIS

1926. M. LE DOCTEUR HALBRON

1927. M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

1928. M. LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE

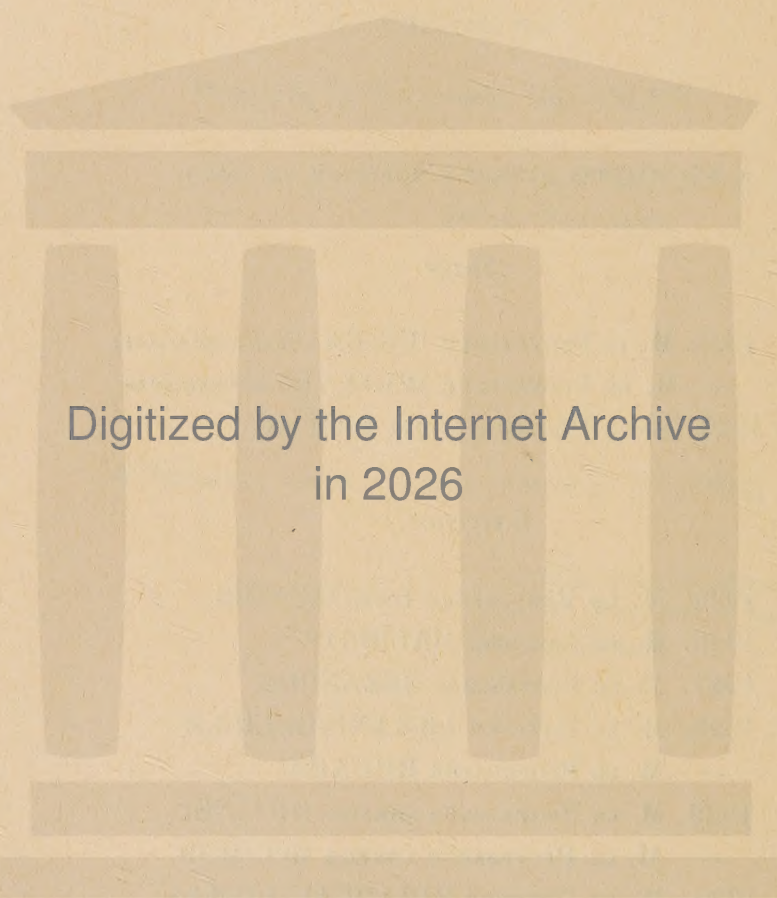
— M. LE PROFESSEUR RUDAUX

1929. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HUTINEL

— M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONDOR

1930. M. LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS

— M. LE PROFESSEUR J.-LOUIS FAURE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Les complications nerveuses au cours des leucémies aiguës sont peu fréquentes. Leur rareté fait que chaque observation rapportant de tels faits cliniques mérite d'être signalée. Notre maître Jean Hutinel ayant récemment avec René Martin publié l'histoire d'un enfant mort brutalement, au cours d'une leucémie aiguë à forme d'hémogénie, il nous a paru intéressant de grouper les cas déjà connus de complications nerveuses au cours des leucémies et d'essayer de les sérier.

Nous croyons utile, dès cet avant-propos, de souligner le polymorphisme des complications nerveuses que nous avons relevé à propos des leucémies car, il rend difficile le travail de classification.

COMPLICATIONS NERVEUSES

AU COURS DES

LEUCÉMIES AIGÜES

II. — HISTORIQUE

C'est en Allemagne que de pareilles observations ont d'abord été signalées. La plus ancienne remonte à Lauenstein qui publie en 1876 un cas de leucémie aiguë ayant évolué en 3 semaines chez un homme de 59 ans, et au cours de laquelle s'est installée une hémiplégie brusque ; à l'autopsie, des hémorragies cérébrales multiples.

Puis Ebstein, Guttmann, Fraenkel et Fabian ont tour à tour rapporté de nouveaux cas de leucémie aiguë au cours desquels sont apparues des complications nerveuses.

En Angleterre Nunro et Favrel ont également trouvé des faits semblables.

En France Baudouin et Parturier ont les premiers contribué à l'étude de ces complications, à l'occasion d'une observation qu'ils ont rapportée en 1910. A leur suite Boudet, Duvoir et Philippe, et Jean Hallé ont signalé des cas analogues.

L'observation de Jean Hutinel entre aussi dans le cas des complications nerveuses au cours des leucémies aiguës. Voici résumée cette histoire clinique:

A l'occasion d'un examen fortuit, on constate chez un enfant dont l'état général est parfait, l'existence d'une ecchymose au niveau de la paupière gauche, de nombreuses ecchymoses sur les jambes, d'un large hématome sur le flanc droit et des taches purpuriques sur la poitrine. L'examen clinique décèle l'existence d'une grosse rate, et un examen de sang révèle un syndrome de leucémie aiguë typique. Quatre jours après, brusque complication cérébrale, coma complet, hyperthermique, qui aboutit à la mort.

Cette observation, doublement intéressante, d'abord du fait de la latence absolue de la leucémie aiguë, ensuite du fait du dénouement fatal par accident nerveux posant la question de mort subite chez l'enfant, a servi de point de départ à ce travail.

III. — ÉTUDE CLINIQUE

Des recherches que nous avons faites il résulte que les complications nerveuses des leucémies peuvent être de plusieurs ordres :

- 1^o Complications hémorragiques ;
- 2^o Infiltrats leucémiques du système nerveux central et des nerfs craniens ;
- 3^o Complications médullaires ;

I. — COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES.

Ces complications sont de beaucoup les plus fréquentes. On les rencontre chez l'enfant plus souvent que chez l'adulte (1 seul cas publié par Byrom-Branwell).

En règle générale il s'agit d'hémorragie cérébrale. Cette hémorragie cérébrale peut apparaître de diverses façons :

a) Tantôt elle se traduit par un coma brusque rapidement mortel (Duvoir et Philippe, Hutinel et Martin) ;

b) Tantôt elle se manifeste par une hémiplégie qui s'installe progressivement ;

c) Tantôt enfin elle entraîne l'apparition de signes d'épilepsie bravais-jaksonienne.

Cette éventualité a été signalée par Fabian qui décrit ainsi l'histoire d'une leucémie aiguë ayant évolué en 7 semaines chez un enfant ; « la veille de la mort, dit Fabian, on nota des contractures comme dans l'épilepsie bravais-jaksonienne, commençant au doigt et s'étendant au bras gauche puis à la jambe gauche. Mort dans le coma avec respiration de Cheyne-Stokes. A l'autopsie, hémorragie cérébrale gauche.

Nous ne ferons que signaler les hémorragies cérébrales survenant au cours des leucémies aiguës déjà diagnostiquées. Leur valeur est alors minime et se réduit à celle d'un symptôme hémorragique quelconque au cours d'un état leucémique.

Nous nous arrêterons plutôt aux cas dans lesquels l'hémorragie cérébrale est la première manifestation d'une leucémie encore ignorée. Trois observations nous ont paru devoir surtout retenir l'attention. Nous croyons intéressant de les reproduire *in extenso*.

OBSERVATION I

Mort suspecte d'une enfant de trois ans au cours d'une leucémie aiguë, étude anatomo-pathologique d'hémorragies cérébrales d'un caractère particulier, par Duvoir et Philippe.

Gabrielle A..., a eu à l'âge de six mois une diarrhée verte ; à deux ans, une « angine couenneuse » ; à trois ans, elle présente de nouveau de la diarrhée verte.

Un médecin appelé diagnostique une infection intestinale s'accompagnant de gingivite. Il prescrit un collutoire cocaïné.

Huit jours après, l'enfant tombe brusquement dans le coma et meurt au bout de trois heures. Au cours de sa dernière visite, le médecin, en présence de la symptomatologie terminale et d'une mort qu'il ne s'expliquait pas, émet l'hypothèse d'une intoxication, peut-être par erreur de dosage de la cocaïne prescrite, et conseille à la famille de demander l'autopsie.

L'un de nous en fut chargé par le Parquet qui nous communiquait la procédure où nous n'avons puisé d'autres renseignements que ceux qui précèdent.

L'autopsie fut pratiquée le 10 juillet 1924. En voici les résultats :

§ I. *Examen macroscopique.* — La langue est recouverte d'un enduit brunâtre. Les gencives sont tuméfiées. Les amygdales sont d'apparence normale.

Les poumons étaient parsemés de petites taches ecchymotiques sous-pleurales, de formes et de dimensions variables.

On en observait également sur le cœur, normal par ailleurs, ainsi que sur l'intestin.

On notait vers la portion terminale du grêle une hypertrophie nette des follicules lymphatiques ; il contenait des matières fécales très fluides mélangées de trainées noirâtres qu'un examen approprié nous montra constituées par du sang.

Le foie hypertrophié pesait 730 grammes et présentait un

aspect jaunâtre analogue à celui du foie infectieux, mais de nature différente ainsi que le montra l'histologie.

Il y avait une légère splénomégalie.

Le cerveau présentait au niveau de la région rolandique profonde droite une hémorragie du volume d'un œuf de poule ainsi que plusieurs autres centres hémorragiques disséminés et sur la description desquels nous reviendrons.

Il existait également un petit foyer hémorragique dans le cervelet, au niveau de la protubérance moyenne.

§ II. *Examen histologique.* — *Cerveau.* — Tous les vaisseaux, aussi bien dans la substance blanche que grise, sont remplis de globules blancs qu'on retrouve d'ailleurs épars, mais très peu nombreux, dans la substance cérébrale.

Les parois de ces vaisseaux sont intactes ; tout au plus peut-on dire qu'elles sont légèrement amincies en quelques points. Les bords de l'endroit où s'est produite l'hémorragie principale présentent un aspect rappelant un peu celui de l'infarctus blanc (purée leucocytaire). Mais les éléments blancs sont constitués pour une bonne partie par de très grands mononucléaires basophiles, ne présentant pas de granulations ou très peu, à noyau arrondi ou ovalaire, mesurant 20μ en moyenne : c'est le grand lymphocyte d'Erlich avec cependant un certain polymorphisme répondant à des aspects intermédiaires du type pur.

Les autres éléments blancs sont des lymphocytes en forte proportion mêlés de quelques moyens mononucléaires et de polynucléaires neutrophiles. Un certain nombre d'éléments mononucléés présentent des karyokinèses. Nous n'avons pas rencontré d'éosinophiles.

Le foyer hémorragique ne contenait plus d'hématies, mais seulement du pigment ferrugineux, ce qui implique qu'il s'agissait d'une hémorragie déjà ancienne.

Rate. Ganglions mésentériques et trachéobronchiques.—Densification en éléments blancs portant sur les macrolymphocytes et les lymphocytes ordinaires tout comme dans le cerveau.

Le *Foie* n'est pas gras, ni à sa surface, ni à la coupe et il n'existe pas de taches, ni en surface, ni en profondeur. Il n'y a pas d'abcès. On constate des dilatations vasculaires, mais sans hémorragies dissociantes. La lobulation est nette, le centre est intact. On ne voit pas de stroma-réaction. Il n'existe pas de phlébite. Par endroits, il y a effraction des vaisseaux par des leucocytes de même type que ceux déjà décrits et qu'on retrouve épars dans le parenchyme. Tous les vaisseaux sans exception sont remplis de leucocytes. Les seules altérations cellulaires qu'on voit sont d'origine cadavérique.

Rein. — A un faible grossissement, on constate l'existence de véritables plages de globules blancs, c'est-à-dire des endroits où la densification est plus forte qu'à d'autres. A un plus fort grossissement, on voit qu'il s'agit des mêmes types d'éléments blancs que ceux rencontrés ailleurs. Ces leucocytes sont inter et intra-canaliculaires et encombrement les vaisseaux. Il n'y a pas de lésions de néphrite. Les corpuscules de Malpighi sont intacts.

Poumon. — On retrouve toujours les mêmes leucocytes en bordure interne de la plèvre viscérale, formant en certains points un liseré. Les vaisseaux sont occupés par les

éléments blancs à tel point qu'on est obligé de rechercher attentivement les hématies.

L'ensemble du parenchyme présente des plages farcies de ces leucocytes qui débordent hors des vaisseaux pour envahir les régions voisines parfois jusque dans les alvéoles et offrant ainsi l'aspect d'infarctus blancs.

En résumé, tous les organes viscéraux sont imprégnés par des éléments blancs où les types dominants sont le macro et le micro-lymphocyte.

Ces constatations permettent de conclure à une *leucémie aiguë*. Ce diagnostic résulte avec certitude de la présence du macrolymphocyte. Il cadre parfaitement avec les renseignements cliniques et les résultats de l'examen anatomique. C'est bien en effet la symptomatologie imprécise de cette affection dont les principales manifestations extérieures sont un état d'allure infectieuse et une tuméfaction gingivale, son évolution suraiguë à partir du début apparent, car il est manifeste que les lésions que nous avons relevées, même celles particulièrement graves du cerveau, s'étaient constituées avant la semaine de la maladie de l'enfant. Ce sont aussi les lésions macroscopiques de la *leucémie aiguë* avec ses ecchymoses et ses hémorragies ainsi que sa légère splénomégalie.

§III. *Examen des lésions cérébrales.* — Les lésions cérébrales étant l'une des particularités intéressantes de notre observation, c'est à dessein que nous les avons réservées pour une étude d'ensemble.

Ce qui frappe tout d'abord à l'examen du cerveau, c'est l'impression d'une très forte distension des veines superficielles prédominant à l'hémisphère droit.

Un examen attentif montre que cet aspect est dû pour une large part à une imprégnation pigmentaire périvasculaire formant un véritable halo autour de veines qui ne sont que modérément distendues.

Ces lésions existent sur toute la partie haute du cerveau droit. Elles sont moins marquées dans la partie basse et à gauche se limitent à quelques veines de la partie postérieure du lobe pariétal et de la partie inférieure du lobe temporal.

La pie-mère paraît peu épaissie au niveau de ces lésions.

Dans la région où dans la profondeur se trouve la principale hémorragie, la tache ecchymotique périvasculaire est particulièrement importante au point de déborder sur la circonvolution voisine.

La coupe de Flechsig découvre dans la région de l'insula un caillot hémorragique qui paraît situé entre les circonvolutions insulaires et l'opercule fronto-rolandique.

Une coupe passant un demi-centimètre plus haut, à la partie toute supérieure des noyaux gris montre les lésions les plus importantes, mais non les plus typiques. Ces derniers s'observent sur une coupe passant un centimètre et demi plus haut, c'est-à-dire par la région du centre ovale, au-dessus du corps calleux. A ce niveau existe, dans la région de l'insula, un foyer hémorragique d'aspect noir grisâtre assez spécial, semblable à celui des suffusions sous-piémériennes. Ce foyer hémorragique occupe en réalité non pas les circonvolutions insulaires elles-mêmes, mais celles

qui les recouvrent, c'est-à-dire F1 qui est détruite et le pied de F2. Ces circonvolutions sont très augmentées de volume par infiltration, la pariétale ascendante est refoulée, son cortex est érodé et à l'intérieur du foyer se trouvent des débris de substance grise, comme si l'hémorragie avait prédominé sur la substance blanche de la région.

La partie postérieure des circonvolutions de l'insula est également refoulée et détruite en partie par l'hémorragie. On voit au voisinage des suffusions hémorragiques.

Manifestement, cette hémorragie ne provient pas des noyaux gris centraux ; elle semble s'être faite dans deux circonvolutions de l'insula d'où le sang a fusé dans la méninge au dehors. Ainsi s'explique la tache que l'on voit macroscopiquement en dedans vers l'insula et le caillot mis en évidence sur la coupe de Flechsig entre l'insula et les circonvolutions qui la recouvrent.

On pourrait penser à un ramollissement hémorragique, mais la présence d'autres hémorragies détruit cette hypothèse. Il existe en effet quatre autres hémorragies à gauche et une à droite qui toutes présentent les caractères suivants : elles sont en pleine substance blanche, à tendance ovalaire, sauf une qui est allongée, très nettement délimitées et entourées d'un halo de pigment sanguin transsudé dans la substance blanche avoisinante. Autour d'elles pas de ramollissement,

Une coupe passant par le centre ovale explique le processus. Elle montre cinq foyers hémorragiques importants ainsi que quelques autres plus petits. En outre, elle met en évidence la coupe de veines distendues et paraissant thrombosées (aspect noir grisâtre des thrombus leucémiques).

Au-dessous de ces veines distendues des hémorragies sous-piémériennes gagnent le fond des sillons.

Ces hémorragies sous-piémériennes sont peu importantes, mais intéressantes au point de vue de la nature du processus. Elles ont manifestement pour point de départ non des lésions hémorragiques intra-cérébrales, mais des altérations des vaisseaux superficiels.

Quant aux hémorragies elles-mêmes, elles ont toutes une particularité curieuse : celle de siéger dans la substance blanche. Les hémorragies du cerveau droit sont à ce point de vue très démonstratives, surtout trois d'entre elles qui se trouvent dans l'intérieur de circonvolutions dont elles respectent le cortex tout en infiltrant la substance blanche de façon si totale que celui-là est comme dessiné.

Ces hémorragies ne s'accompagnent pas de ramollissement de la substance avoisinante, sauf peut-être l'une d'entre elles. En outre, ces foyers ne répondent à aucune topographie artérielle précise. Enfin il n'y a aucun rapport entre les noyaux gris et ces foyers hémorragiques qui naissent visiblement en pleine substance blanche des circonvolutions.

Si on pratique des coupes à la partie inférieure du cerveau, on voit encore du côté droit la fin du caillot qui remplit le sillon de l'insula et du côté gauche un foyer hémorragique présentant exactement les mêmes caractères que les précédents, c'est-à-dire situé dans la substance blanche d'une circonvolution dont elle respecte le cortex.

Du côté cervelet, axe encéphalique, rien à signaler si ce n'est dans la protubérance moyenne un petit foyer à l'union de la calotte et du pied.

Si maintenant on rapproche ces diverses lésions les unes

des autres, il nous paraît difficile de ne pas établir une corrélation *d'une part* entre l'état des veines superficielles distendues et assez vraisemblablement en partie thrombosées, les taches ecchymotiques péri-veineuses sous-piemériennes qui les auréolent et forment par endroits de véritables placards, les hémorragies intra-méningées qui sont au-dessous de ces taches et qui se prolongent dans les sillons et *d'autre part*, les hémorragies cérébrales d'aspect si spécial que nous avons décrites. De ce rapprochement il nous semble que, dans une certaine mesure, on puisse tirer l'hypothèse suivante :

Chez le leucémique où il existe tout à la fois un état hémorragipare et une tendance aux thromboses par encombrement leucocytaire, certaines hémorragies cérébrales peuvent résulter d'une rupture veineuse et non d'une rupture artérielle.

Les lésions cérébrales sont de deux ordres :

a) Des dilatations veineuses avec thrombose du type leucémique et suffusions hématiques périvasculaires;

b) Des hémorragies à point de départ veineux situés en pleine substance blanche, de faible pouvoir dilacérant, d'où intégrité relative du cortex ainsi que les noyaux gris centraux.

On trouverait certainement des intermédiaires entre les deux ordres de lésions car l'hémorragie est manifestement la phase ultime des altérations veineuse et sanguine.

(Extrait des *Annales de Médecine légale*, n° 1 de 1926).

OBSERVATION II

Leucémie aiguë à forme d'hémogénie, mort brutale par complication cérébrale, par MM. Jean Hutinel et René Martin.

Le samedi 11 mai 1929, l'un de nous fut appelé pour voir l'enfant X... La veille il avait constaté que la nurse était atteinte de rubéole. La mère de l'enfant était un peu inquiète à l'idée que sa petite fille pourrait contracter cette maladie. L'état de l'enfant était très satisfaisant, pas de température, pas de toux, un seul signe attirait l'attention : c'était une ecchymose assez importante au niveau de la paupière gauche.

A l'interrogatoire, on apprenait seulement que l'enfant avait été très turbulente à la campagne et s'était « cognée » assez souvent.

L'examen permettait de constater de fines taches purpuriques sur la poitrine, de multiples ecchymoses sur les jambes, et une large hématome sur le flanc droit. Par ailleurs, rien ; état général parfait, aucun signe d'anémie.

A la palpation, on trouvait une grosse rate, débordant les fausses côtes de trois travers de doigt.

Le lundi matin 13 mai, nous faisons porter l'enfant au laboratoire Bruneau, où le Dr Ribereau a pratiqué un examen de sang qui a donné les résultats suivants :

Syndrome hémogénique : temps de saignement au lobule de l'oreille dépassant 20 minutes au bout desquelles on arrêta l'écoulement.

Syndrome hémophilique : temps de coagulation de 11 mi-

nutes par le procédé d'Achard et Binet, et grosse diminution des hémato blasts tombés à 20.000 par millimètre cube.

Syndrome anémique : léger, deux millions de globules rouges, 60 p. d'hémoglobine.

Enfin et surtout *Syndrome de leucémie aiguë* caractérisé par 510.000 globules blancs, et surtout une formule sanguine absolument typique. Les lames de sang étaient couvertes de ces mononucléaires embryonnaires, à noyau vacuolaire et protoplasma basophile que depuis les recherches de Dominici et d'Aubertin on considère comme l'élément fondamental de la leucémie aiguë.

Ajoutons qu'il n'y avait pas d'hématozoaires sur les gouttes épaisses, que le sang de la mère était normal au point de vue coagulation, et que le B.-W. de cette dernière était complètement négatif.

Les urines de l'enfant étaient blanchâtres, puriformes, le dépôt était constitué par des cristaux d'acide et d'urate de soude.

Le mardi 14 mai, notre Maître le Dr Pagniez appelé en consultation ne pouvait que confirmer les craintes que nous avions formulées à la famille et s'opposait avec nous à la radiothérapie et à la splénectomie qui en pareils cas ne donnent que des désastres. On prescrivit des injections de sang maternel et du chlorure de calcium.

L'état général de l'enfant continuait à être parfait le mardi après midi et le mercredi, quand le jeudi matin, appelé en hâte, nous constatons que l'enfant était dans le coma. C'était un coma complet, avec pupilles ne réagissant pas à la lumière, pas d'hémiplégie, pas de réaction ménin-

gée, signe de Babinski bilatéral. Dans le courant de la matinée la respiration devient de plus en plus pénible, la température s'élève jusqu'à 42°, et la mort survient tout à coup vers midi.

OBSERVATION III

L'enfant K..., âgé de 3 ans, Polonais, est amené à l'hôpital le 27 février 1930 le matin parce que sa mère a remarqué qu'il ne pouvait plus marcher ni parler depuis 24 heures.

Voici comment étaient survenus ces accidents :

Le 25 février au soir, l'enfant était en parfaite santé apparente. Il a joué et mangé comme à l'ordinaire : à 9 heures du soir la mère le couche et ne remarque encore rien d'anormal. A minuit l'enfant s'éveille et paraît très agité, il se plaint sans qu'on puisse comprendre de quoi... Tout le reste de la nuit, l'enfant dort mal, crie beaucoup et reste agité.

Le lendemain matin, 26 février, quand elle veut lever l'enfant, la mère remarque quelques plaques noirâtres, au niveau des membres, du front, et des petits points rouge vif au niveau du thorax.

L'enfant mis debout marche très mal, et peu après tombe à terre sans pouvoir se relever. Il parle très difficilement.

Un médecin appelé prescrit des bains chauds, et l'état de l'enfant s'aggravant, la paralysie du côté droit devenant complète et l'enfant ne parlant plus du tout, la mère se décide à le conduire à l'hôpital le lendemain 27 février soit 36 heures environ après le début de la maladie.

A l'entrée, il s'agit d'un bel enfant du sexe masculin fort

et bien constitué. On est frappé d'emblée par un symptôme, l'hémiplégie droite : la moitié droite du corps reste collée au lit lorsque l'enfant s'agite, et les membres soulevés retombent lourdement sur le plan du lit. Les réflexes tendineux sont abolis du côté droit.

Le signe de Babinski est très nettement positif à droite. Une paralysie faciale droite évidente complète cet ensemble de signes.

L'anarthrie est absolue : l'enfant n'émet pas un son, ne prononce pas une syllabe. Cependant l'intelligence n'est pas atteinte ; l'enfant reconnaît sa mère et indique par ses gestes ou par des signes de la tête qu'il comprend ce qu'on lui dit.

Du côté gauche, les mouvements sont vifs, violents même : l'enfant veut se relever et n'y peut parvenir.

Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux de ce côté.

Un second symptôme attire l'attention : l'enfant porte sur le corps des placards ecchymotiques et une éruption pétéchiale.

Au niveau du thorax il existe une éruption purpurique pétéchiale, petites taches rouge vif de la dimension d'une tête d'épingle, ne s'effaçant pas à la pression, non saillantes comme l'éruption des purpuras méningococciques. Aucun élément n'a tendance à s'acuminer, ni à suppurier.

En outre, on observe çà et là, disséminés sans aucune systématisation, de vastes placards ecchymotiques de couleur brun noirâtre ou verdâtre, de contours irréguliers, ne semblant pas douloureux à la pression. Les plus étendus siègent au bras droit, à la face interne de la jambe gauche et au

front. Ces placards sont assez épais pour donner la sensation d'une masse de sang enchâssée dans le derme.

La température est à 37° 6 le pouls régulier, rapide mais bien frappé. Fait qui mérite d'être rapporté, l'enfant ne présente aucun symptôme anémique ; sa peau est colorée, les lèvres sont roses.

L'examen du cœur et des poumons reste négatif. On ne trouve ni raideur de la nuque, ni Kernig ; l'examen de l'abdomen est également négatif, le foie et la rate paraissent normaux.

Les ganglions nulle part ne paraissent volumineux, l'examen de la bouche et de la gorge montre une langue saburrale humide, mais le pharynx est normal.

Il n'y a pas d'écoulement nasal.

Le diagnostic d'hémorragie cérébrale étant vraisemblable, une ponction lombaire est pratiquée : le liquide est hypertendu, absolument clair et contient :

6 lymphocytes par mmc. ; un taux d'albumine normal 0 gr. 20.

Le taux du sucre est normal.

Il n'y a pas de microbes.

Plus tard on saura que les cultures sont demeurées négatives et que la réaction de Wassermann pratiquée dans le L. C.-R. est négative.

Dès le jour de l'entrée à l'hôpital, l'interrogatoire des parents ne révèle aucun fait bien caractéristique. La mère paraît en bonne santé, elle est jeune et n'a jamais fait de fausses couches ; le père paraît également très bien portant. Un enfant, plus âgé que notre petit malade, est mort du

croup l'année dernière, un autre plus jeune âgé de 17 mois est bien portant.

L'interrogatoire ne révèle pas d'hémophilie dans cette famille.

L'effort thérapeutique est limité à l'administration d'un lavement et d'un peu de chlorure de calcium.

Le lendemain 28 février, l'état de l'enfant est le même : l'hémiplégie est complète, l'aphasie totale, le malade n'articule aucun son ; mais dans la journée et dans la nuit du 27 au 28 sont apparues des hémorragies bilatérales au niveau de la conjonctive tout à fait semblables à celles de la coqueluche. Sur le corps, les pétéchies ne sont pas plus nombreuses ; on ne constate pas de nouvelles ecchymoses. L'état général paraît peu touché ; pas d'anémie. La température s'élève cependant à 38°4, le pouls est rapide à 130 avec des accélérations passagères à 160 environ. L'hémiplégie droite persiste flasque, de même que la paralysie faciale et l'anarthrie. Il n'y a pas de déviation conjuguée de la tête et des yeux et aucun signe méningé. Pas de vomissements : l'enfant s'alimente normalement et avale correctement. Mais ce jour-là, les urines sont rougeâtres et, sans être nettement sanglantes, contiennent de l'albumine en assez grande abondance ; les selles sont normales.

L'enfant reconnaît bien sa mère et ne paraît pas perdre de forces.

On pratique un examen de sang et une nouvelle ponction lombaire qui montre une hypertension du liquide à 50 environ.

Mais dans la soirée du même jour, l'état s'aggrave. Le visage paraît bouffi sans qu'il y ait de cyanose, la respira-

tion est plus rapide, bien que l'examen des poumons ne montre rien d'anormal, le pouls est à 150, la température à 39°6.

Le 1^{er} mars, l'aggravation de la veille n'a pas persisté car la température est retombée à 38°4 et s'y maintient toute la journée. Déjà l'éruption pétéchiale du thorax change de teinte et s'atténue, et, si les plaques ecchymotiques persistent, elles prennent une teinte jaunâtre sur les bords montrant qu'il ne s'est pas fait de nouvelles hémorragies.

L'examen de la bouche et du pharynx ne révèle toujours rien et les muqueuses buccales sont saines, l'examen de l'abdomen reste toujours négatif : le foie et la rate sont normaux, ainsi que les ganglions.

Le diagnostic reste toujours assez hésitant. Assurément il s'agit d'une hémiplégie organique par hémorragie cérébrale plutôt que méningée, au cours d'un grand syndrome hémorragique, mais il semble assez difficile de préciser davantage le diagnostic.

Il ne semble pas s'agir de la maladie de Werloff; l'absence de syndrome anémique, la brusquerie du début, la fièvre, plaident plutôt en faveur d'une septicémie et bien que l'éruption cutanée ne soit pas comparable à celle des purpuras méningococciques, et que la ponction lombaire ne montre rien, c'est plutôt de cette maladie que l'on est tenté de rapprocher ce cas troublant.

M. Comby voit l'enfant avec nous, le matin; et alors que nous pensions plutôt que le malade dont la fièvre tombait, dont l'état général était bon, et dont les ecchymoses pâlis-saient, allait entrer dans un état subaigu avec persistance et même peut-être amélioration de son hémiplégie, il fait au

contraire un pronostic des plus sombres sans cependant tenter de cataloguer le cas.

Les événements montrent le bien fondé de son jugement.

En effet, après une journée sans aggravation apparente, sans que la fièvre se fût élevée, dans la nuit suivante, l'enfant succombait presque sans agonie.

Malheureusement, malgré l'insistance que nous avons montrée, l'autopsie n'a pu être faite.

Mais le résultat de l'examen du sang que le lendemain de la mort, M. Girard, chef de laboratoire à l'Hôpital des Enfants-Malades, nous apportait permet, croyons-nous, de ranger nettement ce cas dans le groupe peut-être encore mal défini des leucémies aiguës.

Voici les résultats de l'examen du sang :

Temps de saignement 4 m. 30.

— coagulation début 8 minutes.

— — totale 12 minutes.

Hémoglobine 80 p. 100.

Globules rouges 3.340.000.

Globules blancs 488.000.

Polynucléaires 4 p. 100.

Moyens mononucléaires 14 p. 100

Polymphocytes 77 p. 100.

Myélocytes 3 p. 100.

Lymphocytes 2 p. 100.

En nous remettant cette note histologique, M. Girard nous faisait remarquer la grande difficulté qu'il y avait à classer les divers éléments de la série blanche en dehors de quelques très rares polynucléaires.

Dans le premier de ces cas, publié par Duvoir et Philippe, c'est au cours d'une autopsie demandée par le parquet pour la mort suspecte en 3 heures d'un enfant de 3 ans qu'est fait le diagnostic de mort par hémorragie cérébrale au cours d'une leucémie aiguë.

Dans le deuxième cas dû à Hutinel et Martin, ce n'est qu'à l'occasion d'un examen fortuit destiné à dépister l'existence possible d'une rubéole que la découverte d'une grosse rate chez un enfant porteur d'ecchymoses et de petites taches purpuriques, amène à demander un examen de sang qui révèle une formule de leucémie aiguë : trois jours après l'enfant meurt en quelques heures.

Dans le plus récent des cas, celui de Hallé, il s'agit d'un enfant chez qui une hémorragie cérébrale impossible à cataloguer cliniquement (il n'y avait ni gros foie, ni grosse rate, ni adénopathie) a évolué en cinq jours vers la mort. Le diagnostic étiologique n'a été fixé que grâce à un examen de sang fait après la mort.

Que faut-il retenir de ces observations ? Quelles remarques faut-il préciser ? Trois points paraissent devoir être soulignés.

1° C'est d'abord la *latence absolue* de la leucémie aiguë. Dans les trois observations l'état général est parfait, la température est normale. C'est à peine si dans le cas d'Hutinel et Martin une grosse rate et des ecchymoses ont du orienter le diagnostic vers une maladie du sang : il s'agit là d'une leucémie

aiguë à forme d'hémorragie évoluant sous un syndrome infectieux et J. Hutinel et Martin disent à ce sujet : « Notre observation est une nouvelle preuve de la fréquence du syndrome hémorragique de P. E. Wein au cours des leucémies aiguës, mais, à notre connaissance, il n'avait jamais été observé à l'état isolé. Presque toujours il est associé plus ou moins, masqué par un syndrome infectieux qui dans la leucémie, domine le plus souvent le tableau clinique. »

2° Au point de vue médico-légal, la connaissance de cas tels que ceux que nous venons d'analyser présente le plus grand intérêt. La leucémie aiguë doit figurer parmi les causes possibles de la mort subite chez l'enfant ;

3° Les résultats de l'autopsie pratiquée sur le malade de Duvoir et Philippe ont montré au niveau du cerveau :

« d'une part des dilatations veineuses avec thrombose du type leucémique et suffusions hémorragiques péri-vasculaires ;

d'autre part des hémorragies à point de départ veineux, situées en pleine substance blanche, de faible pouvoir dilacérant, d'où intégrité relative du cortex et des noyaux gris centraux ».

Ceci montre qu'au cours des leucémies, alors qu'il existe un état hémorragique et aussi une tendance aux thromboses par encombrement leucocytaire, certaines hémorragies peuvent être d'origine veineuse et non artérielle.

L'hémorragie méningée est beaucoup plus rare. Elle donne le tableau d'une méningite aiguë (Sabrazès, Munro).

II. — INFILTRATS LEUCÉMIQUES DU NÉVRAXE ET DES NERFS CRANIENS

Les infiltrats leucémiques se rencontrent soit au cours des leucémies aiguës, soit au cours des leucémies chroniques.

Les observations d'infiltrats leucémiques, au niveau du névraxe sont rares, elles s'accompagnent alors d'hémorragies petites et nombreuses. Bendo a signalé l'existence dans un cas de lymphomas siégeant au niveau de la protubérance.

Bloch et Hirshfield ont noté dans un cas de nombreux foyers lymphomateux au niveau de la moelle cervicale.

Les observations d'infiltrats leucémiques au niveau des nerfs craniens sont plus nombreuses. Les lymphomes sont alors localisés autour des nerfs craniens dont elles peuvent infiltrer les faisceaux, entraînant ainsi la dégénérescence du nerf. Le facial est le plus souvent touché (Fraenkel), il peut s'agir d'autres nerfs, acoustique, orbiculaire et frontal (Ebstein).

III. — COMPLICATIONS MÉDULLAIRES.

Les signes d'atteinte médullaire ne sont pas rares au cours des leucémies et se manifestent fréquemment par des douleurs au niveau des diaphyses osseuses. Les douleurs diaphysaires font partie de la symptomatologie des leucémies.

Les complications médullaires véritables se rencontrent moins souvent. Elles surviennent indifféremment au cours des leucémies aiguës et des leucémies chroniques et elles peuvent être de deux sortes :

1° Dans un premier groupe nous rangeons les dégénérescences fasciculaires;

2° Dans un deuxième groupe nous rangeons les myélites.

1° *Dégénérescence fasciculaire* : elle peut se traduire par les lésions suivantes :

a) Ou bien par une sclérose des cordons postérieurs comme dans le cas de Gordinier, de Muller, rapportés par Baudouin et Parturier.

b) Ou bien par une dégénérescence symétrique entraînant cliniquement des symptômes sabétiformes (cas de Nosler).

2° *Myélite*. — De multiples observations de myélite, soit aiguë, soit subaiguë, ont été signalées par différents auteurs, les foyers de myélite siégeant, soit au niveau de la moelle dorsale (Beaudoin et Partu-

rier), soit au niveau du bulbe (Kast), soit au niveau de la protubérance (Spitz).

En résumé, ces complications médullaires sont extrêmement variées. On ne peut à leur sujet rien signaler qui soit caractéristique.

CONCLUSIONS

Voici ce qu'il faut, en matière de conclusion, retenir de cette étude d'ensemble :

1^o Les complications nerveuses des leucémies sont de trois ordres :

a) complications hémorragiques ;

b) infiltrat leucémique du névraxe ou des N. craniens ;

c) complications médullaires.

2^o Les complications hémorragiques sont de beaucoup les plus fréquentes et parmi elles l'hémorragie cérébrale tient une place prépondérante ;

3^o L'hémorragie cérébrale se rencontre dans la majorité des cas au cours des leucémies aiguës ;

4^o Elle a surtout été signalée chez l'enfant ;

5^o Souvent elle est le premier et seul signe clinique d'une leucémie aiguë dont la latence a été absolue. Elle peut aussi parfois avoir un véritable intérêt médico-légal et poser le problème si difficile de la mort brutale chez l'enfant.

Vu : le Président de thèse,
BEZANÇON.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Aubertin.* — Le diagnostic clinique de la leucémie aiguë (Journal médical français, n° 10, oct. 1922, p. 410).
- Aubertin et Grellety-Bosviel.* — Contribution à l'étude de la leucémie aiguë, forme suraiguë, ses caractères cliniques et hémorragiques. Syndrome d'hémogénie (Arch. maladies des vaiss. et du cœur, 1923, p. 696).
- Baudoin et Parturier.* — Complications nerveuses des leucémies (Revue neurologique, 15 juin 1910).
- Duvoir et Philippe.* — Mort suspecte d'une enfant de 3 ans au cours d'une leucémie aiguë. Etude anatomo-pathologique d'hémorragies cérébrales d'un caractère particulier (Annales de médecine légale, nov. 1926).
- Ebstein.* — Deutch medic Woch, juillet 1894.
- Fabian, Naegeli et Schatiloff.* — Virch arch., déc. 1907.
- Farrel.* — Leucémie aiguë avec hémorragie cérébrale (Irish Journal of medic Science. Dublin, nov. 1922).
- Fraenkel.* — Deutsch med. W., 1893, n° 39 et suite et 1895, p. 639.
- Fussel, Jopsom, Taylor.* — The Philadelphie medic Journ., 7 janv. 1893, p. 39.
- Gluttmann.* — Berlin Woch., 1891, n° 46, p. 1110.
- Hallé et Garnier.* — Leucémie aiguë à forme de purpura fulminans (Bulletin de la société de pédiatrie, mars 1930, p. 135).
- Hutinel et Hartin.* — Leucémie aiguë à forme d'hémogénie, mort brutale par complication cérébrale (Bull. de la société de pédiatrie de Paris, séance du 13 juin 1929, n° 6).
- Lauenstein.* — Deutsch. arch. fur Klin medic., 1876, Bd. XVIII, p. 120.

Munro. — Leucémie myéloïde aiguë simulant une méningite
(Journal american medical association, LXXIV, 28 fé-
vrier 1920, p. 603).

Sabrazès. — A propos de la leucémie aiguë (Arch. des maladies
du cœur, juin 1921).

